

論文の内容の要旨

氏名：大塚博雅

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：High-molecular-weight adiponectin levels in healthy, community-dwelling, elderly Japanese volunteers: a 5-year prospective observational study

（地域居住健康高齢者における経時的高分子アディポネクチン濃度の変化：前向き観察研究）

日本は高齢化の一途を辿っており、高齢者の割合が増えている。高齢者は高血圧、糖尿病、脂質異常症など生活習慣病を有しており、動脈硬化が進みやすい状態である。動脈硬化は血管疾患の危険を高め、また血管疾患罹患後は自立した生活を送ることが困難になることが多く、社会支援を受ける機会が増える。要介護者の割合は年齢とともに増え、そのおよそ4分の1は脳疾患・心疾患を含む血管疾患である。高齢者は併存疾患も多く、社会支援を受ける機会も増えるため、日本の医療・介護費負担は高齢者で最も高くなってきている。高齢者の疾患予防やその危険因子の同定は重要な課題であり、それらに対し適切な介入をすることができれば自立生活のできる高齢者を増やすことに繋がり、将来的に医療・介護費の抑制になると思われる。

近年、脂肪燃焼や糖の取り込みを促進しインスリン抵抗性を改善させるアディポネクチンという脂肪細胞から産生・分泌されるタンパク質が、肥満や糖尿病など生活習慣病に関わるといわれており、その血中濃度と疾患との関連をみた研究が多数報告されている。また、アディポネクチンはその構成体量により低分子、中分子、高分子に分けられ、高分子アディポネクチンが最も生理活性が高いといわれている。血中アディポネクチン濃度が低い場合、肥満、糖尿病や動脈硬化性疾患になりやすく、その血中濃度が高いとそのような異常や疾患になりにくい。

最近、血中アディポネクチン濃度が虚弱（フレイル）の程度と相関する報告やその血中濃度の低下が心血管疾患と関連があるといわれ始め、高齢者とアディポネクチンの関りが示唆されるようになった。しかしながら、血中アディポネクチン濃度がどのような推移を辿ってそのような疾患と関わっているのか検討されたことはなく、また一般高齢者を対象にした関連は報告されていない。一般高齢者を対象に長期的な血中アディポネクチン濃度の変化をみることは、健康長寿、加齢に伴う変化や疾患の理解に役立つと思われる。

本研究の目的は、日本人地域居住高齢者を対象に、加齢に伴う高分子アディポネクチン濃度の変化とその血中濃度に関わる要因を同定すること、そしてアディポネクチン濃度に関わる遺伝子多型との関連をみることである。

2004年から健康調査を開始し、2008年までに男女合わせて718名の有志者が参加した。そのうち追跡調査のできた65歳以上の地域居住健康高齢者196人（男性55人、女性141人、中央値年齢72歳）に対し、質問票（既往歴、家族歴、喫煙歴、運動習慣）、身体測定（身長、体重、体格指数<BMI>、ウエスト周囲径）、血圧測定、運動機能測定（握力、下肢伸展筋力、片足立ち時間）、骨密度および高分子アディポネクチン濃度・血清脂質値（総コレステロール、高密度リポ蛋白<high density lipoprotein; HDL>コレステロール、非高密度リポ蛋白<non-HDL>コレステロール）の測定を行って、調査初回時と5年後でそれらと比較した。また、高分子アディポネクチン濃度と各測定変数との相関関係を調べ、文献的に関連のある因子とともに重回帰分析を行い、各因子との関連を検討した。さらに高分子アディポネクチン濃度と各測定変数の変化率を調べ、同様のことを行った。文献的調査をもとにアディポネクチン濃度と関連のある遺伝子多型（+276G/T、+349A/G、+45T/G）を選択およびTaqman法によるジェノタイプングを行い高分子アディポネクチン濃度との関連をみた。

初回測定時における高分子アディポネクチン濃度は女性の方が男性よりも高く（8.4, 5.3-11.9 対 5.7, 3.1-9.0 $\mu\text{g/mL}$; $p < 0.001$ ）、女性のみ経時的に有意な低下を示した（7.7, 4.8-11.2 $\mu\text{g/mL}$; $p < 0.001$ ）。non-HDL コレステロールは経時的な変化を認めず、男女に分けても経時的な変化を認めなかった。また、現喫煙者の割合は10%であった。重回帰分析を行ったところ、HDL コレステロールと体重が高分子アディポネクチン濃度の有意な予測因子であった。高分子アディポネクチン濃度の変化率は、体重の変化率、BMI の変化率、下肢伸展筋力と負の相関関係にあり、HDL コレステロールの変化率と正の相関関係にあ

った。男女に分けて検討し重回帰分析を行ったところ、体重および HDL コレステロールの変化率が、女性における高分子アディポネクチン濃度の変化率の有意な予測因子であった。男性において、有意な予測因子は認めなかった。また、遺伝子多型と高分子アディポネクチン濃度に有意な関連は認めなかった。

日本人健康高齢女性において、経時的な高分子アディポネクチン濃度は有意に低下した。また、健康高齢者の喫煙割合は低く、経時的な non-HDL コレステロール値の変化は認めなかった。女性は閉経後、脂質の変化に伴い心血管疾患の割合が増加するといわれている。しかしながら、本研究では経時的な non-HDL コレステロール値の変化は認められず、血管内皮障害と関連のある高分子アディポネクチン濃度の低下を認めた。これらのことから、高分子アディポネクチン濃度の低下は、高齢女性における心血管疾患の増加との関連が示唆される。

本研究にはいくつかの限界点がある。まず男性の参加割合が低く、また経時的に調査できた参加者は 30% 程度であった。さらに脱落者は男性が多かった。一般的に男性は健康意識に乏しいため、このような志者を集めて行う追跡調査では不参加や脱落しやすい傾向にあり、本研究においてもその傾向にあった。しかしながら、追跡者と脱落者の基準値における各測定変数を比較したところ著しい偏りは認めず、また疾病割合に関しても同程度であった。このことから追跡者と脱落者では著しい違いは認められず、追跡割合を増やすことができた場合においても本研究と同様の結果が出たものと推測される。次に医療機関の受診状況や服薬状況を正確に把握できなかった。糖尿病や耐糖能異常はアディポネクチン血中濃度に影響するといわれているが、追跡時に既往歴を評価していないため、その影響度を見ることが出来なかった。そのほかの疾患についても 5 年後の割合の変化をみる事が出来なかったが、5 年後も追跡調査可能で健康意識も高く日常生活も自立して送れている高齢者であるため、その割合は大きくないものと思われる。またスタチン系薬剤を内服しているとアディポネクチン血中濃度が高値となることが報告されている。本研究ではスタチン系薬剤の内服状況を把握することができなかったが、日本人における脂質異常者の割合は低いこと、また本研究ではアディポネクチン濃度が低下したことも考慮するとその影響度は少ないものと思われる。

以上のような限界点はあるものの、一般健康高齢女性における高分子アディポネクチン濃度の低下は新発見であり、それは高齢女性の心血管疾患増加との関連を示唆する。今後高分子アディポネクチン濃度の低下したメカニズムや心血管疾患との関連について検証が必要と思われる。